Ein neuer Abbau des Emetins und Dehydrierung dieses Ipecacuanha Alkaloides

---

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

ALBERT AHL

aus Winterthur (Zürich)

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., A. G.

1944

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546712_0127

Ein neuer Abbau des Emetins und Dehydrierung dieses Ipecacuanha Alkaloides

---

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

ALBERT AHL

aus Winterthur (Zürich)

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., A. G.

1944

Genehmigt von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *T. Reichstein* und Dr. *P. Ruggli*.

Basel, den 13. März 1943.

Prof. Dr. *H. Erlenmeyer*
Dekan.

Herrn *Albert Ahl* wurde von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 25. Feb. 1943 erlaubt, diesen Teildruck seiner am 13. März 1943 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Ein neuer Abbau des Emetins und Dehydrierung dieses Ipecacuanha Alkaloides

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Pharmazeutischen Institut (Seminar) der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Separatabdruck aus Helvetica Chimica Acta, Volumen XXVII, Fasciculus Secundus, 1944.

MEINEN LIEBEN ELTERN
GEWIDMET

Meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. T. REICHSTEIN,

unter dessen Leitung ich die vorliegende Arbeit ausgeführt habe, danke ich herzlich für die wertvollen Anregungen und die Hilfe, die er mir entgegenbrachte.

Der Firma

J. R. GEIGY A. G. in Basel

danke ich für die grosszügige Unterstützung dieser Arbeit.

Partieller *Hofmann*'scher Abbau des Emetins sowie seine Dehydrierung zu Emetamin

Emetin ist das Hauptalkaloid der Brechwurzel Radix Ipecacuanhae und besitzt in hohem Masse die wertvollen therapeutischen Eigenschaften[1]) dieser Droge, die besonders für die Bekämpfung der tropischen Amöbendysenterie geschätzt sind. Emetin[2]) wurde wahrscheinlich zuerst von *Glénard*[3]), dann von *Kunz-Krause*[4])[5])[6]) sowie

[1]) *L. Rogers*, Brit. Med. J. **1912** (I) 1424; (II) 405.

[2]) Der Name Emetin stammt von *Pelletier*, doch war das Präparat von *Pelletier* und *Magendie* (Ann. chim. physique **4**, 172 (1817); J. pharm. chim. [2] **3**, 145; **4**, 322 (1817)) ein Gemisch.

[3]) *A. Glénard*, J. pharm. chim. [4] **22**, 175 (1875).

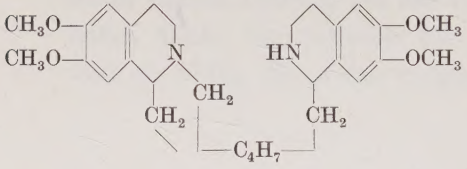
[4]) *H. Kunz*, Arch. Pharm. **225**, 461 (1887).

[5]) *H. Kunz-Krause*, Arch. Pharm. **232**, 466 (1894); Schweiz. Wschr. Chem. Pharm. **32**, 961 (1894).

[6]) *Kunz-Krause*, Arch. Gen. [3] **34**, 290 (1895).

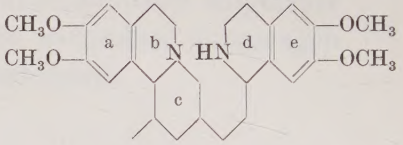
vor allem von *Paul* und *Cownley*[1])[2]) in reiner Form isoliert. Weitere in reiner Form erhaltene und mit Emetin chemisch nahe verwandte Nebenalkaloide sind das Cephaelin[1]), Psychotrin[2]), O-Methyl-psychotrin[3]) und das Emetamin[3]). Ausser dem letzgenannten konnten alle durch einfache chemische Eingriffe in Emetin übergeführt werden, wodurch sich ihre nahe Verwandtschaft mit diesem ergibt.

Die chemischen Untersuchungen des Emetins ($C_{29}H_{40}O_4N_2$), an denen sich ausser den oben genannten Autoren vor allem *Pyman* und Mitarbeiter[3])[4])[5])[6]), *Keller*[7])[8]), *Hesse*[9]), *Windaus*[10]), *Hermanns*[11]), *Karrer*[12])[13]), *Späth* und *Leithe*[14]), *Staub*[15]) und andere[16]) beteiligten, führten im Jahre 1927 zur Aufstellung der folgenden drei provisorischen Formeln (I), (II) und (III), die allerdings teilweise noch hypothetischen Charakter haben.



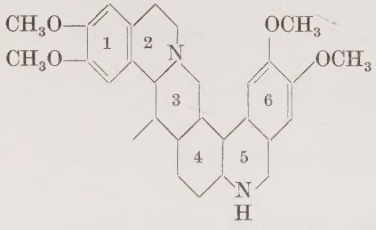
(I)

Emetin nach *Späth* und *Leithe*.



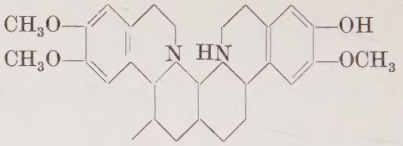
(II)

Emetin nach *Brindley* und *Pyman*.



(III)

Emetin nach *Staub*.

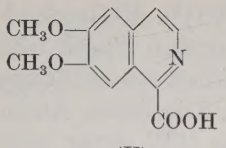


(IV)

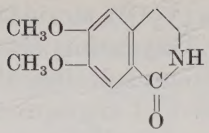
Cephaelin nach *Brindley* und *Pyman*.

---

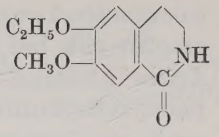
[1]) *B. H. Paul, A. J. Cownley*, Pharm. J. [3] **25**, 111, 373 (1894).
[2]) *B. H. Paul, A. J. Cownley*, Pharm. J. [3] **25**, 690 (1895).
[3]) *F. L. Pyman*, Soc. **111**, 419 (1917).
[4]) *F. H. Carr, F. L. Pyman*, Soc. **105**, 1591 (1914).
[5]) *F. L. Pyman*, Soc. **113**, 222 (1918).
[6]) *W. H. Brindley, F. L. Pyman*, Soc. **1927**, 1067.
[7]) *O. Keller*, Arch. Pharm. **249**, 512 (1911); **251**, 701 (1913); **255**, 75 (1917).
[8]) *O. Keller, X. Bernhard*, Arch. Pharm. **263**, 401 (1925).
[9]) *O. Hesse*, A. **405**, 1 (1914).
[10]) *A. Windaus, L. Hermanns*, B. **47**, 1470 (1914).
[11]) *L. Hermanns*, Diss. Freiburg i. Br. 1915.
[12]) *P. Karrer*, B. **49**, 2057 (1916).
[13]) *P. Karrer*, B. **50**, 582 (1917).
[14]) *E. Späth, W. Leithe*, B. **60**, 688 (1927).
[15]) *H. Staub*, Diss., Zürich 1927.
[16]) Ältere Literatur vgl. *H. Staub*[15]).



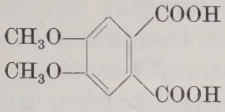
(V)



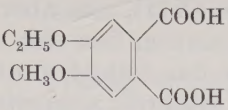
(VI)
Corydaldin



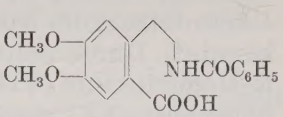
(VII)



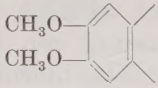
(VIII)
m-Hemipinsäure



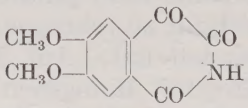
(IX)



(X)



(Xa)



(XI)

Sie stützen sich zur Hauptsache auf folgende Tatsachen:

Alle vier Sauerstoffatome liegen in Form von Methoxylgruppen vor[1]). Von den zwei Stickstoffatomen ist das eine sekundär und das andere tertiär gebunden, denn bei der Benzoylierung des Emetins erhält man ein Monobenzoyl-emetin, das noch eine einsäurige Base darstellt[2]). Bei der Einwirkung von Methyljodid wird ein Methyl-emetin-dijodmethylat gebildet. Dieses liefert beim *Hofmann*'schen Abbau eine amorphe Methinbase, die noch beide Stickstoffatome enthält. Erst wenn diese Methinbase einem nochmaligen *Hofmann*'schen Abbau unterworfen wird, tritt Abspaltung eines Stickstoffatoms, wahrscheinlich in Form von Trimethylamin, ein. Dies zeigt, dass ein Stickstoffatom des Emetins zwei Ringen gleichzeitig, das andere dagegen nur einem Ringsystem angehört[3]). Beim Abbau nach *Emde* wurden in den ersten beiden Stufen übereinstimmende Resultate erhalten. Bei der dritten Stufe wurde auch das zweite Stickstoffatom teilweise eliminiert. Das Endprodukt bestand aus 25 % Neutralstoff und 75 % Basen[4]).

Die Oxydation von Emetin mit Kaliumpermanganat lieferte m-Hemipinsäure (VIII)[5]), m-Hemipinsäure-imid[5]), 6,7-Dimethoxy-

---

[1]) *H. Kunz-Krause*, Arch. Pharm. **232**, 466 (1894); Schweiz. Wschr. Chem. Pharm. **32**, 961 (1894).

[2]) *F. H. Carr, F. L. Pyman*, Soc. **105**, 1591 (1914).

[3]) *P. Karrer*, B. **49**, 2057 (1916).

[4]) *E. Späth, W. Leithe*, B. **60**, 688 (1927).

[5]) *A. Windaus, L. Hermanns*, B. **47**, 1470 (1914).

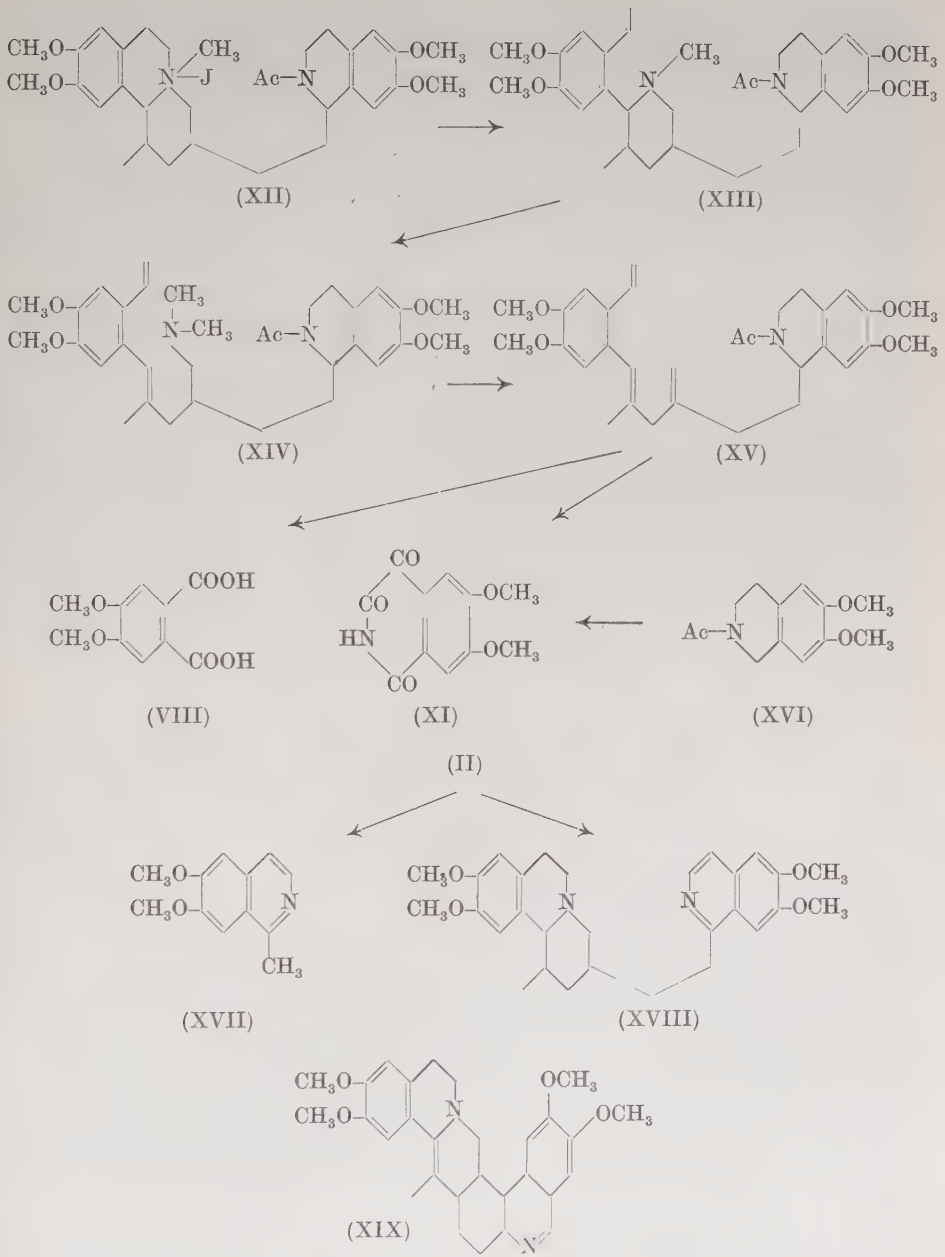
isochinolin-1-carbonsäure (V)[1])[2]), sowie Corydaldin (VI)[3]). N-Benzoyl-emetin gab bei analoger Oxydation einen Stoff, der von *Späth* und *Leithe*[3]) nach den Analysenresultaten als 3,4-Dimethoxy-6-carboxy-phenyläthylaminobenzoat (X) angesprochen wurde. Dieselben Autoren[3]) oxydierten auch den Äthyläther des Cephaelins (IV) unter ähnlichen Bedingungen und erhielten dabei wahrscheinlich ein Gemisch von Corydaldin (VI) und dem entsprechenden 6-Äthoxy-7-methoxy-1-keto-tetrahydro-isochinolin (VII), das aber nicht getrennt werden konnte[4]). Durch weitere Oxydation liess sich aus dem Gemisch neben m-Hemipinsäure (VIII) noch das Anhydrid der 4-Äthoxy-5-methoxy-phtalsäure (IX) gewinnen, wodurch wenigstens sicher bewiesen ist, dass im Emetin der Komplex (Xa) zweimal vorkommt. *Hermanns*[5]) isolierte bei der Oxydation von Emetin mit Chromsäure einen Stoff, den er als 4,5-Dimethoxy-phtalonimid (XI) ansprach, ohne allerdings einen Beweis dafür zu erbringen, dass es sich wirklich um diese Verbindung gehandelt hat. Auf die Dehydrierung von Emetin[6])[7])[8])[9]) und Cephaelin[1]) mit Halogenen oder Eisen(III)-chlorid soll hier nur verwiesen werden, weil die Resultate keine eindeutige Auswertung erlauben.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Sichergestellt ist beim Emetin bisher das Vorliegen von vier Methoxylgruppen, eines sekundären und eines tertiären Stickstoffatoms, sowie mindestens eines 6,7-Dimethoxy-tetrahydro-isochinolinkernes[10]). Möglicherweise sind zwei solche Kerne vorhanden mit den in Formel (I) angedeuteten Verknüpfungsstellen. Über den Mittelteil der Molekel lassen sich keine Aussagen machen, weshalb die Formeln (II) und (III) in dieser Beziehung rein hypothetisch sind.

Um eindeutig zu entscheiden, ob das sekundäre Stickstoffatom einem Dimethoxy-tetrahydro-isochinolinkern angehört, wurde in der vorliegenden Arbeit ein partieller *Hofmann*'scher Abbau des Emetins durchgeführt, der unter Benützung der Formel (II) von *Brindley* und *Pyman* wie folgt dargestellt werden kann:

---

[1]) *F. H. Carr, F. L. Pyman*, Soc. **105**, 1591 (1914).
[2]) *W. H. Brindley, F. L. Pyman*, Soc. **1927**, 1067.
[3]) *E. Späth, W. Leithe*, B. **60**, 688 (1927).
[4]) Die einwandfreie Isolierung von (VI) und (VII) würde beweisen, dass Emetin zwei Tetrahydro-isochinolinringe enthält, denn Cephaelin liefert bei der Methylierung Emetin [1])[8]).
[5]) *L. Hermanns*, Diss. Freiburg i. Br. 1915.
[6]) *F. L. Pyman*, Soc. **111**, 419 (1917).
[7]) *F. L. Pyman*, Soc. **113**, 222 (1918).
[8]) *P. Karrer*, B. **49**, 2057 (1916).
[9]) *P. Karrer*, B. **50**, 582 (1917).
[10]) Dies wird auch durch die U.V.-Absorptionsspektren von Emetin und Cephaelin bestätigt; *J. J. Dobbie, J. J. Fox*, Soc. **105**, 1639 (1914).



Emetamin nach *Staub*.

Emetin (II) wurde acetyliert und das erstmals in krystallisierter Form erhaltene Acetat ($C_{31}H_{42}O_5N_2$) in sein ebenfalls gut krystallisierendes Monojodmethylat (XII) übergeführt. Auch das Chlormethy-

lat und die entsprechenden Tetrachlorogold- und Hexachloroplatin-Salze krystallisierten gut. Die aus (XII) mit Silberoxyd freigesetzte quartäre Base lieferte bei vorsichtiger thermischer Zersetzung und anschliessender Reacetylierung eine amorphe Methinbase, der möglicherweise Formel (XIII) zukommt[1]) und die weitgehend einheitlich war, da sie ein krystallisiertes Jodmethylat lieferte, aus dem sich auch ein krystallisiertes Chlormethylat und Tetrachlorogold-methylat bereiten liessen. Die Analysenwerte dieser Derivate stimmen auf die erwartete Formel ($C_{32}H_{44}O_5N_2$) der Methinbase (XIII). Die Wiederholung des Abbaus mit dem Jodmethylat von (XIII) lieferte eine Dimethyl-bis-des-base (XIV), die auch noch beide Stickstoffatome enthielt und die ebenfalls durch ein allerdings schlechter krystallisierendes Jodmethylat ($C_{34}H_{49}O_5N_2J$) und ein Tetrachlorogold-methylat charakterisiert wurde. Der Abbau des Jodmethylats von (XIV), der nur bei Einhaltung eng begrenzter experimenteller Bedingungen gelingt, lieferte unter Abspaltung von Trimethylamin einen amorphen Neutralstoff (XV), dessen Stickstoffgehalt auf die Formel $C_{31}H_{39}O_5N$ passt. In diesem Stoff ist somit das ursprünglich tertiäre N-Atom vollständig entfernt und das ursprünglich sekundäre in acetylierter Form unverändert erhalten. Der oxydative Abbau dieses Neutralstoffes sollte somit über die Bindung dieses Stickstoffatoms eine sichere Entscheidung ermöglichen.

Ein Oxydationsversuch mit Kaliumpermanganat in Aceton lieferte als einziges in reiner Form gefasstes Oxydationsprodukt m-Hemipinsäure (VIII), woraus sich keine nützliche Schlussfolgerung ziehen lässt. Ein interessanteres Resultat liefert die Oxydation mit Kaliumpermanganat in schwefelsaurer Lösung. Es liess sich dabei neben sauren Anteilen, die wiederum m-Hemipinsäure enthielten, ein in gelben Nädelchen krystallisierendes stickstoffhaltiges Produkt der Formel $C_{11}H_9O_5N$ erhalten. Dieses erwies sich als identisch mit dem von *Hermanns*[2]) beschriebenen Stoff, der bei der Oxydation von Emetin mit Chromsäure erhalten wird und den er als 4,5-Dimethoxy-phtalonimid (XI) ansprach. Wir konnten die Richtigkeit dieser Formulierung sicherstellen, denn derselbe Stoff wird auch bei der Oxydation von 6,7-Dimethoxy-tetrahydro-isochinolin[3]) oder seinem Acetat (XVI) mit Chromsäure erhalten. Hieraus folgt eindeutig, dass das sekundäre Stickstoffatom des Emetins in einem 6,7-Dimethoxy-tetrahydro-isochinolinring gebunden vorliegt.

Weiter untersuchten wir die Dehydrierung von Emetin mit Palladium. Tetrahydro-isochinoline lassen sich mit Hilfe dieses Katalysa-

[1]) Vgl. die Arbeiten von *J. v. Braun* über die Ringfestigkeit cyclischer Basen, B. **42**, 2219 (1909); **49**, 2669 (1916); **51**, 96, 255 (1918).

[2]) *L. Hermanns*, Diss. Freiburg i. Br. 1915.

[3]) *I. S. Buck*, Am. Soc. **56**, 1769 (1934).

tors relativ leicht zu Isochinolinen dehydrieren[1])[2])[3]), soweit sie keine Substituenten enthalten, die die Aromatisierung verhindern. Die drei eingangs genannten Emetinformeln (I), (II) und (III) lassen theoretisch eine verschieden weitgehende Dehydrierung zu.

Beim Erhitzen von Emetin mit Palladium-Kohle auf 190—200° wurden knapp 2 Mol Wasserstoff abgespalten. Aus dem Reaktionsgemisch liessen sich neben reichlichen Mengen amorpher Anteile zwei krystallisierte Basen isolieren.

Die eine besass die Bruttoformel $C_{12}H_{13}O_2N$ und erwies sich nach Mischprobe als identisch mit 1-Methyl-6,7-dimethoxy-isochinolin (XVII) (Formeln siehe S. 370). Die andere Base, deren Analysenwerte auf die Bruttoformel $C_{29}H_{36}O_4N_2$ passten, die sich also von Emetin nur durch den Mindergehalt von 4 Atomen Wasserstoff unterscheidet und dieselbe Zusammensetzung wie das Nebenalkaloid Emetamin besitzt, erwies sich als ditertiäre Base und zeigte denselben Schmelzpunkt und dieselbe spez. Drehung, wie sie in der Literatur für Emetamin angegeben sind. Auch das krystallisierte Hydrochlorid wies den angegebenen Schmelzpunkt auf. Obwohl die Identifizierung durch Mischprobe mangels natürlichen Vergleichsmaterials nicht möglich war, kann aus der weitgehenden Übereinstimmung der erwähnten Daten auf Identität geschlossen werden.

Die Bildung von (XVII) bestätigte lediglich frühere Resultate, wonach im Emetin ein 6,7-Dimethoxy-isochinolinring mit einer Verknüpfungsstelle an C_1 vorliegt. Mehr Interesse hat die Bildung von Emetamin. Sie stellt zunächst die erste Teilsynthese dieses Alkaloids dar und beweist seine nahe Verwandtschaft mit Emetin. Da bei der Dehydrierung von Emetin zu Emetamin lediglich 2 Mol Wasserstoff abgespalten werden, ist dieser Reaktionsverlauf nur mit den Formeln (I) und (II) einfach erklärbar und steht auch im Einklang mit der Formulierung des Emetamins (XVIII) selbst nach *Brindley* und *Pyman*[4]). Ein Stoff der Formel (III) sollte zwar auch dehydrierbar sein, doch wäre zu erwarten, dass hier neben Ring 5 auch noch Ring 4 dehydriert wird, was einem Totalverlust von 5 Mol Wasserstoff entsprechen würde. *Staub*[5]) schlägt für Emetamin Formel (XIX) (S. 370) vor, doch ist es schwer verständlich, dass sich ein solcher Stoff bei der Dehydrierung von Emetin bilden soll. Der Verlauf der Dehydrierung spricht somit eindeutig gegen die Formel (III) für Emetin und ist mit den Formeln (I) und (II) vereinbar, ohne sie eindeutig zu beweisen. Die bei der Dehydrierung von Emetin (II) in reichlicher

[1]) *E. Schmidt*, Arch. Pharm. **237**, 563 (1899).
[2]) *E. Späth, N. Polgar*, M. **51**, 190 (1929).
[3]) *E. Späth, F. Berger, W. Kutara*, B. **63**, 134 (1930).
[4]) *W. H. Brindley, F. L. Pyman*, Soc. **1927**, 1067.
[5]) *H. Staub*, Diss., Zürich 1927.

Menge anfallenden amorphen Produkte können noch das zweite Spaltstück enthalten, das bei der Bildung von (XVII) entstehen sollte, dessen Isolierung allerdings bisher nicht gelungen ist.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^0$.)

N-Acetyl-emetin.

5 g gereinigtes[1]) Emetin-hydrochlorid wurden in 15 cm³ Wasser gelöst, mit 20 cm³ 10-proz. Kalilauge versetzt und mit 100 cm³ Äther ausgeschüttelt. Nach Abtrennen der wässrigen Schicht wurden weitere 70 cm³ 10-proz. Kalilauge und 7 cm³ Essigsäure-anhydrid zugegeben und unter Wasserkühlung einige Minuten geschüttelt. Die Ätherlösung wurde hierauf noch 2mal mit verdünnter Kalilauge gewaschen, über K_2CO_3 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (4,03 g) lieferte nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äther farblose Körner vom Smp. 97—99°. Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

5,258 mg Subst. gaben 13,72 mg CO_2 und 3,79 mg H_2O (Sch)
3,427 mg Subst. gaben 0,175 cm³ N_2 (23,5°; 759 mm)
$C_{31}H_{42}O_5N_2$ (522,66) Ber. C 71,23 H 8,10 N 5,36%
Gef. „ 71,23 „ 8,07 „ 5,85%

N-Acetyl-emetin-jodmethylat (XII).

2,5 g N-Acetyl-emetin, 7 cm³ absolutes Benzol und 1 g Methyljodid wurden in einem Rohr eingeschmolzen, wobei bereits die Ausscheidung von Krystallen begann. Es wurde noch 3 Stunden auf 60° erwärmt und das ausgeschiedene Salz (3,13 g) 2mal aus absolutem Alkohol umkrystallisiert. Farblose kleine Würfel oder bei langsamer Abscheidung Nadeldrusen vom Smp. 213—216°. Zur Analyse wurde 1½ Stunden bei 0,01 mm und 50° getrocknet.

3,190 mg Subst. gaben 0,098 cm³ N_2 (19°; 759 mm) (Sch)
9,190 mg Subst. gaben 3,175 mg AgJ
$C_{32}H_{45}O_5N_2J$ (664,62) Ber. N 4,21 J 19,10%
Gef. „ 3,59 „ 18,67%

N-Acetyl-emetin-chlormethylat.

80 mg N-Acetyl-emetin-jodmethylat (XII) wurden in 1 cm³ Wasser mit 90 mg frisch gefälltem AgCl 2 Stunden geschüttelt und filtriert. Das im Vakuum eingedampfte Filtrat gab aus Alkohol-Äther farblose Körner vom Smp. 192—195°.

N-Acetyl-emetin-tetrachlorogold-methylat.

Das obige Chlormethylat wurde in Wasser gelöst und mit 1 Tropfen verdünnter HCl, dann mit Tetrachlorogoldsäure versetzt, worauf hellgelbe Mikrokrystalle ausfielen, die mit stark verdünnter HCl gewaschen und 3 Stunden im Hochvakuum bei 20° getrocknet wurden. Smp. 127—129°. Von einem Umkrystallisieren wurde abgesehen.

3,632 mg Subst. gaben 5,796 mg CO_2, 1,77 mg H_2O und 0,805 mg Rückst.
5,294 mg Subst. gaben 0,156 cm³ N_2 (20°; 729 mm) (E.T.H.)
$C_{32}H_{45}O_5N_2Cl_4Au$ (876,74) Ber. C 43,84 H 5,17 N 3,20 Au 22,49%
Gef. „ 43,55 „ 5,45 „ 3,29 „ 22,16%

[1]) Käufliches Emetin-hydrochlorid wurde mit 20 Teilen Äther und 10-proz. Kalilauge geschüttelt, die ätherische Lösung noch mehrmals mit 10-proz. Kalilauge gewaschen, über K_2CO_3 getrocknet und mit ätherischer Salzsäure versetzt. Das ausfallende Hydrochlorid wurde aus Alkohol unter Zusatz von wenig Äther umkrystallisiert.

N-Acetyl-emetin-hexachloroplatin-methylat.

Das analog mit Hexachloroplatinsäure bereitete blassgelbe Salz schmolz bei 213–217° (Zers.).

Methinbase (XIII) (1. Phase des *Hofmann*'schen Abbaus).

2,2 g N-Acetyl-emetin-jodmethylat (XII) wurden bei 50° in 15 cm³ Alkohol und 7 cm³ Wasser gelöst, mit dem frisch aus 1,2 g Silbernitrat bereiteten und gut gewaschenen Silber(I)-oxyd versetzt und unter häufigem Umschwenken ½ Stunde auf 50—60° erwärmt. Nun wurde zentrifugiert und die klare Lösung, in der keine Jodionen nachweisbar waren, im Vakuum auf 5 cm³ eingeengt, mit 0,23 g festem Kaliumhydroxyd versetzt und im Vakuum bei 60° Badtemperatur völlig eingedampft. Der Rückstand wurde zunächst im Hochvakuum ca. 5 Minuten auf 40° erwärmt und dann zur Spaltung auf 125—135° (Badtemperatur) erhitzt und 1½ Stunden bei dieser Temperatur belassen. Die bei ca. 90° eintretende Blasenbildung war dann beendet. Der glasige, leicht rosagefärbte Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde zur Nachacetylierung mit 3 cm³ Essigsäure-anhydrid und etwas 10-proz. Kalilauge einige Minuten geschüttelt, dann mit frischer Kalilauge gewaschen, über K_2CO_3 getrocknet und eingedampft. Ausbeute 1,45 g einer leicht bräunlichen schaumigen Masse.

Jodmethylat der Methinbase (XIII).

1,12 g Methinbase (XIII), 5 cm³ absolutes Benzol und 0,8 g Methyljodid wurden in einem Rohr eingeschmolzen und 2½ Stunden auf 55—60° erwärmt. Das in fast quantitativer Ausbeute abgeschiedene Jodmethylat bildete nach zweimaligem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol farblose, glänzende, quadratische Plättchen vom Smp. 239 bis 240°. Zur Analyse wurde 1½ Stunden bei 50° getrocknet.

3,370 mg Subst. gaben 0,118 cm³ N_2 (24,5°; 752 mm) (Sch)
7,242 mg Subst. gaben 2,450 mg AgJ (Sch)

$C_{33}H_{47}O_5N_2J$ (678,64)	Ber. N 4,13	J 18,70%
	Gef. „ 3,98	„ 18,29%

Chlormethylat der Methinbase (XIII).

Das aus dem Jodmethylat mit Silberchlorid wie oben bereitete Salz krystallisierte aus Alkohol-Äther in hygroskopischen Plättchen vom Smp. 217—225°.

Tetrachlorogold-methylat der Methinbase (XIII).

Aus dem Chlormethylat in Wasser und wenig Salzsäure mit Tetrachlorogoldsäure als hellgelber, mikrokrystalliner Niederschlag gefällt, mit HCl gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es liess sich nicht unzersetzt umkrystallisieren und schmolz bei 137—141°.

4,770 mg Subst. gaben 7,680 mg CO_2, 2,30 mg H_2O und 1,054 mg Rückst. (Sch.)
5,001 mg Subst. gaben 0,129 cm³ N_2 (20°; 767 mm) (Sch)

$C_{33}H_{47}O_5N_2Cl_4Au$ (890,76)	Ber. C 44,49	H 5,32	N 3,15	Au 22,14%
	Gef. „ 43,94	„ 5,39	„ 3,03	„ 22,10%

Dimethyl-bis-des-base (XIV) (2. Phase des *Hofmann*'schen Abbaus).

3,63 g Jodmethylat der Methinbase (XIII) wurden genau gleich wie (XII) dem *Hofmann*'schen Abbau unterworfen. Um gute Ausbeuten zu erhalten, darf die quartäre Base nicht über 120° (Badtemperatur) erhitzt werden. Es wurden 2,41 g nachacetylierte Dimethyl-bis-des-base (XIV) erhalten.

Jodmethylat der Dimethyl-bis-des-base (XIV).

1,3 g Base wurden in 8 cm³ absolutem Äther gelöst, mit 1,6 g Methyljodid versetzt und gut verschlossen bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es trat bald milchige Trübung und nach einigen Stunden die Abscheidung von Krystallen ein. Nach 24 Stunden

wurden durch Filtration 1,61 g rohe Krystalle gewonnen, die auch nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther unscharf bei 165—175° schmolzen. Zur Analyse wurde 6 Stunden im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

3,542 mg Subst. gaben 7,690 mg CO_2 und 2,276 mg H_2O (E.T.H.)
4,392 mg Subst. gaben 0,162 cm³ N_2 (19°; 727 mm) (E.T.H.)
8,062 mg Subst. gaben 2,555 mg AgJ (E.T.H.)

$C_{34}H_{49}O_5N_2J$ (692,67)	Ber.	C 58,95	H 7,13	N 4,04	J 18,32%
	Gef.	„ 58,92	„ 7,23	„ 4,12	„ 17,10%

Tetrachlorogold-methylat der Dimethyl-bis-des-base (XIV).

Das aus dem Jodmethylat mit Silberchlorid bereitete Chlormethylat konnte nicht krystallisiert erhalten werden. Das daraus mit Tetrachlorogoldsäure gewonnene Tetrachlorogold-methylat fiel in hellbraunen Mikrokrystallen aus, die bei 111—118° schmolzen und sich nicht umkrystallisieren liessen.

Neutralstoff (XV). (3. Phase des *Hofmann*'schen Abbaus).

Die anfänglich schlechten Ausbeuten konnten bei Einhaltung der folgenden Bedingungen auch hier auf ca. 75% gesteigert werden. Wichtig ist, dass für jeden Versuch nicht mehr als 0,5 g Jodmethylat genommen und total höchstens das aus der genau äquivalenten Menge Silbernitrat bereitete Silberoxyd verwendet wird. Durch Silbersalze scheint das Produkt rasch oxydiert zu werden.

0,5 g Jodmethylat wurden in 2,5 cm³ Alkohol gelöst, mit 2,5 cm³ Äther versetzt und bei 40—50° zunächst mit $^2/_3$ der nötigen Menge feuchtem Silberoxyd verrührt. Der Bodenkörper soll dabei stets eine grauweisse Farbe aufweisen. Nach 5 Minuten wird der Rest des Silberoxyds zugegeben und durch Reiben mit einem Glasstab dafür gesorgt, dass es möglichst rasch verbraucht wird. Sobald die braunen Silberoxyd-Knöllchen sich nur noch langsam aufhellen (maximal nach 20 Minuten), wird filtriert und, wenn nötig, über ein mit einer Spur Kohle gedichtetes Filter völlig geklärt. Nach Einengen wurden 0,1 g festes Kaliumhydroxyd zugegeben und im Vakuum bei 30° völlig getrocknet. Zur Zersetzung wurde unter Vorschaltung einer auf – 80° gekühlten Vorlage im Hochvakuum innerhalb 10 Minuten auf 110° Badtemperatur erwärmt und 25 Minuten bei 110—115° gehalten.

Nachweis des Trimethylamins im Destillat.

Der Inhalt der auf – 80° gekühlten Vorlage roch stark nach Trimethylamin und wurde mit HCl neutralisiert, wobei 70% der für 1 Mol berechneten Menge verbraucht wurden. Ein Teil des neutralisierten Destillats wurde mit Äther überschichtet und mit konz. Kalilauge geschüttelt. Die über K_2CO_3 getrocknete Ätherlösung gab auf Zusatz ätherischer Pikrinsäure einen gelben Niederschlag, der mit Äther gewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert wurde. Smp. 214—216°. Trimethylaminpikrat sowie die Mischprobe schmolzen gleich.

Ein weiterer Teil des neutralisierten Destillats wurde im Vakuum stark eingeengt, mit einem Tropfen konz. HCl und hierauf mit Hexachloroplatinsäure versetzt, wobei das Trimethylamin-hexachloroplatinat sofort krystallin ausfiel. Umkrystallisieren aus Wasser-Alkohol gab orangegelbe Tetraeder vom Smp. 218—219° (Zers.), die im Hochvakuum bei 20° getrocknet wurden.

5,894 mg Subst. gaben 2,975 mg CO_2, 2,02 mg H_2O und 2,167 mg Rückst. (Sch.)

$C_6H_{20}N_2Cl_6Pt$ (528,16)	Ber.	C 13,64	H 3,82	Pt 36,96%
	Gef.	„ 13,75	„ 3,83	„ 36,77%

Isolierung des Neutralstoffs.

Die Aufarbeitung und Nachacetylierung des Kolbeninhaltes geschah wie bei den ersten zwei Phasen. Anschliessend wurde die ätherische Lösung aber noch mit verdünnter HCl gewaschen. Sie hinterliess nach dem Trocknen über Na_2SO_4 beim Eindampfen

0,26—0,29 g Neutralstoff als fast farblosen Schaum (Mittelwert aus mehreren Versuchen). Zur Analyse wurde 4 Stunden im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

3,570 mg Subst. gaben 0,073 cm³ N_2 (17°; 730 mm) (E.T.H.)
$C_{31}H_{39}O_5N$ (505,63) Ber. N 2,77 Gef. N 2,31%

Oxydation des Neutralstoffs (XV) mit Kaliumpermanganat in Aceton. Isolierung von m-Hemipinsäure (VIII).

0,46 g Neutralstoff (XV) wurden in einem Rundkolben mit eingeschliffenem Stopfen in 40 cm³ reinem Aceton[1]) gelöst, mit 0,4 g fein gepulvertem $KMnO_4$ versetzt und bis zur Entfärbung der Lösung geschüttelt, was ca. 5 Minuten in Anspruch nahm. Nun wurden nochmals 0,4 g $KMnO_4$ zugesetzt, die beim Schütteln nach 15 Minuten verbraucht waren. Eine letzte Portion von 0,4 g benötigte noch ca. 4 Stunden bis zur Entfärbung. Ohne vom Braunstein abzufiltrieren, wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit verdünnter H_2SO_4 bis zur kongosauren Reaktion versetzt und der Brei zunächst 20mal mit je 10 cm³ Äther (a) und anschliessend 7mal mit je 10 cm³ Chloroform (b) ausgeschüttelt. Um die eventuell am Braunstein haftenden Oxydationsprodukte zu erfassen, wurde der Rückstand durch Zutropfen von konz. $NaHSO_3$-Lösung und verdünnter H_2SO_4 gelöst und nach Entfernung des SO_2 im Vakuum mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Diese Auszüge enthielten jedoch fast keine organische Substanz mehr und wurden verworfen.

Trennung der Ätherauszüge (a).

Die 20 Ätherauszüge wurden der Reihe nach mit immer den gleichen 2 cm³ Wasser ausgeschüttelt und hierauf mehrmals mit kleinen Portionen $KHCO_3$-, Na_2CO_3- und NaOH-Lösung ausgezogen. Die Auszüge wurden mit HCl bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Es resultierten 280 mg in $KHCO_3$ lösliche, 28 mg sodalösliche und 29 mg laugenlösliche Anteile. Im Äther verblieben 70 mg Neutralstoff.

Die 280 mg in $KHCO_3$ löslichen Anteile wurden zur Methylierung in 5 cm³ Methanol-Äther gelöst und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 10 Minuten wurde eingedampft und der Rückstand im Molekularkolben[2]) im Hochvakuum destilliert. Bis 135° Badtemperatur destillierten in 25 Minuten 63 mg eines schwach gelblichen Öls, das bald krystallin erstarrte. Bei Steigerung der Badtemperatur auf 175° liessen sich noch 66 mg destillieren. Die bis 135° übergegangenen Anteile krystallisierten aus Äther-Pentan in farblosen, sternförmig verwachsenen Nadeln oder rhombisch begrenzten Plättchen vom Smp. 84—85°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 20° getrocknet.

4,836 mg Subst. gaben 10,075 mg CO_2 und 2,37 mg H_2O (Sch.)
3,219 mg Subst. gaben 11,930 mg AgJ (*Zeisel*) (Sch.)
$C_{12}H_{14}O_6$ (254,23) Ber. C 56,69 H 5,55 —OCH_3 48,83%
Gef. „ 56,85 „ 5,49 „ 48,99%

Synthetischer m-Hemipinsäure-dimethylester, sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich. Die bis 175° übergegangenen Anteile erwiesen sich als stickstoffhaltig. Durch Chromatographie über Aluminiumoxyd liessen sich aus den leicht eluierbaren Anteilen noch ca. 20 mg krystallisierter m-Hemipinsäure-dimethylester isolieren. Der Rest krystallisierte nicht. Auch aus dem Kolbenrückstand liessen sich keine Krystalle gewinnen. Ebenso führte die Chromatographie der 70 mg neutralen Oxydationsprodukte zu keinen krystallisierten Stoffen.

Chloroformauszüge (b).

Diese hinterliessen 78 mg Substanz als dunkelbraunes Harz und waren fast frei von Stickstoff. Ein Teil liess sich im Hochvakuum destillieren, doch konnten keine Krystalle isoliert werden.

[1]) Zweimal über $KMnO_4$ destilliert.
[2]) Vgl. *O. Neracher, T. Reichstein*, Helv. **19**, 1385 (1936).

Oxydation des Neutralstoffs (XV) mit Kaliumpermanganat in saurer Lösung. Isolierung von 4,5-Dimethoxy-phtalonimid (XI).

1,08 g Neutralstoff (XV) wurden in 80 cm³ reinem Aceton zunächst mit 2,8 g $KMnO_4$ in drei Portionen wie oben voroxydiert. Nach Abdestillieren des Acetons im Vakuum wurde unter Kühlung mit 36-proz. H_2SO_4 bis zur kongosauren Reaktion versetzt und dann bei 20° 5-proz. $KMnO_4$-Lösung zugetropft, bis die rote Farbe eben bestehen blieb, wobei von Zeit zu Zeit noch H_2SO_4 zugegeben werden musste, um die kongosaure Reaktion aufrecht zu erhalten. Nun wurde 35mal mit je 10 cm³ Äther ausgeschüttelt und die Auszüge der Reihe nach mit immer den gleichen 3 cm³ Wasser gewaschen. Die vereinigten Ätherauszüge wurden hierauf mit so viel kalt gesättigter $KHCO_3$-Lösung geschüttelt, dass die wässrige Schicht auf Lackmus merklich alkalisch reagierte (Auszug I). Hierauf wurde noch 4mal mit je 5 cm³ $KHCO_3$-Lösung ausgeschüttelt (Auszug II), mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet (Ätherlösung III).

Auszug (I) wurde mit konz. HCl angesäuert und 25mal mit Äther ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Ätherlösungen hinterliessen beim Eindampfen 310 mg gelbliches Öl, aus dem sich nach Methylierung mit Diazomethan 170 mg krystallisierter m-Hemipinsäure-dimethylester isolieren liessen, sowie 85 mg einer höher siedenden, stickstoffhaltigen Esterfraktion, die nicht krystallisierte. Auszug (II) lieferte analog 38 mg gelbliches, dickes Öl, aus dem sich durch Animpfen etwas krystallisiertes 4,5-Dimethoxy-phtalonimid isolieren liess.

Die Ätherlösung (III) lieferte beim Eindampfen 250 mg einer mit gelben Krystallen durchsetzten Masse. Durch Waschen mit etwas Äther liessen sich die Krystalle vom Öl befreien. Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther lieferte 112 mg gereinigtes Produkt, das noch im Molekularkolben bei 0,01 mm und 165—175° Badtemperatur sublimiert und dann aus Aceton-Äther sowie aus Methanol umkrystallisiert wurde. Erhalten wurden goldgelbe, meist gebogene Nädelchen vom Smp. 269—275° (Zers.), gelegentlich auch Körner, die sich bei ca. 200° in Nadeln umwandelten und dann gleich schmolzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

3,866 mg Subst. gaben 8,041 mg CO_2 und 1,354 mg H_2O (E.T.H.)
6,447 mg Subst. gaben 0,354 cm³ N_2 (17,5°; 729 mm)

$C_{11}H_9O_5N$ (235,19) Ber. C 56,17 H 3,86 N 5,96%
Gef. „ 56,76 „ 3,92 „ 6,20%

Zum Vergleich wurde 4,5-Dimethoxy-phtalonimid nach *Hermanns*[1]) durch Oxydation von Emetin mit Chromsäure bereitet, sowie synthetisch aus N-Acetyl-6,7-dimethoxy-tetrahydro-isochinolin (XVI) (vgl. weiter unten). Alle drei Präparate zeigten gleiche Eigenschaften und gleiche Schmelzpunkte, und die Mischproben gaben keine Schmelzpunktserniedrigungen.

Synthese von m-Hemipinsäure-dimethylester.

Zur Bereitung von reinem Kreosol wurde die Lösung von 10 g Vanillin in 20 cm³ Alkohol in ein Gemisch von 6 g Hydrazinhydrat und 5 g festem Kaliumhydroxyd eingetragen und nach Zugabe von weiteren 5 g Kaliumhydroxyd im geräumigen Kolben im Ölbad auf 200° erhitzt und bis zur Beendigung der Gasentwicklung (ca. 10 Minuten) bei dieser Temperatur belassen. Nach Zerlegung mit verdünnter Salzsäure wurde mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösung mit Salzsäure und mehrmals mit Sodalösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die Destillation des Rückstandes im Vakuum lieferte 5,6 g reines Kreosol vom Sdp. 98—98,5° bei 11 mm. Durch Behandlung mit Dimethylsulfat und ätylalkoholischer Kalilauge wurden daraus 5,6 g Homoveratrol erhalten, daraus nach der Vorschrift von *Farger* und *Perkin*[2]) 4,5 g 2-Methyl-4,5-dimethoxy-acetophenon vom Smp. 75—76° neben 0,7 g 2-Methyl-4-oxy-5-methoxy-acetophenon.

[1]) *L. Hermanns*, Diss. Freiburg i. Br. 1915.
[2]) *G. R. Farger, W. H. Perkin* Jr., Soc. **119**, 1724 (1921).

1 g 2-Methyl-4,5-dimethoxy-acetophenon wurden mit der Lösung von 3 g KOH und 2,8 g $KMnO_4$ in 50 cm Wasser ½ Stunde auf 70—80° erhitzt, worauf die rote Farbe verschwunden war. Hierauf wurde mit starker Schwefelsäure angesäuert und weiter soviel 5-proz. $KMnO_4$ zugetropft, bis die rote Farbe in der Wärme eben bestehen blieb. Der Braunstein wurde durch Zutropfen von $NaHSO_3$-Lösung gelöst, der SO_2-Überschuss zur Hauptsache durch Erwärmen im Vakuum vertrieben, der Rest durch Zusatz von wenig $KMnO_4$ zerstört und die kongosaure Lösung erschöpfend mit Äther ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschene und über Na_2SO_4 getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 0,31 g Rückstand, der sich trotz gutem Krystallisationsvermögen als Gemisch erwies. Die rohe Säure wurde daher zur Veresterung zunächst 1 Stunde mit 8 cm³ Methanol gekocht und anschliessend mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Nach Eindampfen wurde im Hochvakuum bei 130—145° destilliert. Das Destillat krystallisierte, schmolz aber sehr unscharf bei 75—110°. Zur Trennung wurde über Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol eluierbaren Anteile krystallisierten in rhombischen Plättchen vom Smp. 84—85° und stellten den gesuchten m-Hemipinsäure-dimethylester dar. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 20° getrocknet.

3,770 mg Subst. gaben 7,840 mg CO_2 und 1,894 mg H_2O (E.T.H.)

$C_{12}H_{14}O_6$ (254,23) Ber. C 56,69 H 5,55%
Gef. „ 56,75 „ 5,62%

Die mit reinem Benzol eluierbaren Anteile krystallisierten aus Aceton-Äther in seidigen Nadeln vom Smp. 142°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 120—135° (Badtemperatur) sublimiert.

3,812 mg Subst. gaben 8,217 mg CO_2 und 1,805 mg H_2O (E.T.H.)
10,2 mg Subst. verbrauchten 2,31 cm³ 0,02-n. KOH (heisse Verseifung) (E.T.H.)

$C_{11}H_{12}O_5$ (224,21) Ber. C 58,92 H 5,39% Äquiv.-Gew. 224,2
Gef. „ 58,83 „ 5,30% „ 221 ± 6

Dieses Nebenprodukt, das offenbar nur eine Estergruppe enthält, wurde nicht weiter untersucht. Es wurde lediglich festgestellt, dass es mit Semicarbazid nicht reagiert.

N-Acetyl-6,7-dimethoxy-tetrahydro-isochinolin (XVI).

Zur Bereitung von 3,4-Dimethoxy-β-phenyl-äthylamin[1][2]) wurden 27 g 3,4-Dimethoxy-phenylpropionsäure-äthylester (von uns durch Hydrierung von 3,4-Dimethoxy-zimtsäure-äthylester (Smp. 59°)[3][1]) mit *Raney*-Nickel[5]) in Alkohol in fast quantitativer Ausbeute als farbloses, beim Kühlen auf 0° krystallin erstarrendes Öl erhalten) mit 19 g Hydrazinhydrat 1 Stunde auf 130—140° (Badtemperatur) erhitzt und anschliessend im Vakuum bei 70° eingedampft. Der Rückstand lieferte 24,2 g 3,4-Dimethoxy-phenylpropionsäure-hydrazid als farblose wollige Nadeln vom Smp. 133—134°. Sie wurden in 230 cm³ n. Salzsäure gelöst und zu der bei 0° gerührten Lösung die Lösung von 9 g $NaNO_2$ in 50 cm³ Wasser eingetropft, wobei das Azid als gelblicher Niederschlag ausfiel. Es wurde scharf abgenutscht, mit etwas Wasser gewaschen und im Hochvakuum über KOH und H_2SO_4 getrocknet. Zur Zersetzung wurde es mit 150 cm³ Methanol langsam bis zum Sieden erhitzt und anschliessend 20 Minuten gekocht, worauf die Stickstoff-Entwicklung beendigt war. Eindampfen lieferte 25 g rohes Urethan, das durch 2-stündiges Kochen mit 30 g KOH in 13 cm³ Wasser und 250 cm³ Alkohol verseift wurde. Nach Abdampfen des Alkohols wurde mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die über KOH getrocknete Ätherlösung lieferte bei der Destillation im Vakuum 8,5 g reines 3,4-Dimethoxy-β-phenyläthylamin vom Sdp. 148° bei 12 mm. Das Pikrat schmolz bei 164—166°

[1]) *A. Pictet, M. Finkelstein*, B. **42**, 1979 (1909).
[2]) Vgl. *K. Kindler*, Arch. Pharm. **269**, 70 (1931).
[3]) *W. H. Perkin* Jr., *E. Schiess*, Soc. **85**, 164 (1904).
[4]) *W. H. Perkin* Jr., *R. Robinson*, Soc. **91**, 1079 (1907).
[5]) *K. Kindler, W. Peschke*, Arch. Pharm. **270**, 350 (1932) fanden, dass für die Hydrierung des entsprechenden Methylesters Palladium gut, Platin dagegen ungeeignet ist.

in Übereinstimmung mit Literaturangaben[1]). Die Überführung des Amins in 6,7-Dimethoxy-tetrahydro-isochinolin mit Formaldehyd erfolgte nach *Buck*[2]). Das Hydrochlorid dieser Base krystallisierte in farblosen Plättchen vom Smp. 264—266° (*Buck* fand 253°)[3]).

Zur Acetylierung wurde 1 g Hydrochlorid mit 5 cm³ 20-proz. Kalilauge zerlegt, die freie Base in Äther-Chloroform gelöst, mit 2 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und mehrmals mit 20-proz. Kalilauge, dann mit verdünnter HCl und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (0,98 g) krystallisierte aus Äther in farblosen, dicken Prismen vom Smp. 104—105°. Zur Analyse wurde 2 Stunden im Hochvakuum bei 120° getrocknet.

4,011 mg Subst. gaben 9,760 mg CO_2 und 2,57 mg H_2O (E.T.H.)
4,734 mg Subst. gaben 0,258 cm³ N_2 (18°; 725 mm)
$C_{13}H_{17}O_3N$ (235,74) Ber. C 66,36 H 7,28 N 5,95%
Gef. „ 66,40 „ 7,17 „ 6,10%

4,5-Dimethoxy-phtalonimid (XI).

a) Aus 6,7-Dimethoxy-tetrahydro-isochinolin.

0,3 g 6,7-Dimethoxy-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid wurden mit Kalilauge zerlegt und die mit Chloroform-Äther isolierte, freie Base in 7 cm³ 33-proz. H_2SO_4 gelöst und bei 0° unter häufigem Umschwenken innert 30 Minuten mit der Lösung von 0,5 g Chromtrioxyd in 3 cm³ 33-proz. H_2SO_4 versetzt. Anschliessend wurde noch 30 Minuten bei 0° stehen gelassen und dann 6mal mit auf −15° gekühltem Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge wurden einmal mit eiskalter gesättigter $KHCO_3$-Lösung und zweimal mit wenig Eiswasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum bei 40° eingedampft. Der Rückstand lieferte nach Aufnehmen mit wenig Methanol 73 mg gelbe, gebogene Nädelchen, die unter teilweiser Sublimation und Braunfärbung bei 268 bis 273° schmolzen. Sie gaben bei der Mischprobe mit dem nach b) bereiteten Analysenpräparat keine Schmelzpunktserniedrigung.

b) Aus N-Acetyl-6,7-dimethoxy-tetrahydro-isochinolin.

0,3 g N-Acetyl-6,7-dimethoxy-tetrahydro-isochinolin wurden genau gleich oxydiert und lieferten 67 mg kryst. (XI), das zur Analyse 2 Stunden im Hochvakuum bei 20° getrocknet wurde.

3,809 mg Subst. gaben 7,820 mg CO_2 und 1,25 mg H_2O (E.T.H.)
3,999 mg Subst. gaben 0,178 cm³ N_2 (16°; 727 mm) (E.T.H.)
$C_{11}H_9O_5N$ (235,19) Ber. C 56,17 H 3,86 N 5,96%
Gef. „ 56,03 „ 3,67 „ 5,92%

Die Mischprobe mit dem aus Emetin sowie aus dem Neutralstoff des *Hofmann*'schen Abbaus gewonnenen Präparat gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

Dehydrierung von Emetin.

1,7 g Emetin (aus gereinigtem Hydrochlorid) wurden unter Stickstoff mit 0,2 g 20-proz. Palladiumkohle[4]) auf 180—190° (Metallbadtemperatur) erhitzt und die entwickelte Gasmenge über Wasser aufgefangen und grob gemessen. Nach 30 Minuten waren 133 cm³ Wasserstoff (= 1,7 Mol) abgespalten, worauf die Gasentwicklung beendigt war. Es wurde abgekühlt, der Kolbeninhalt in Alkohol gelöst und die Lösung filtriert. Das eingedampfte Filtrat wurde mit etwas wässeriger K_2CO_3-Lösung versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die über K_2CO_3 getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen

[1]) *K. Kindler, W. Peschke*, Arch. Pharm. **270**, 350 (1932).
[2]) *I. S. Buck*, Am. Soc. **56**, 1769 (1934).
[3]) Das Pikrat krystallisierte aus Benzol-Alkohol in gelben rhombisch begrenzten Krystallen vom Smp. 206—207°.
[4]) *N. D. Zelinsky, M. B. Turowa-Pollak*, B. **58**, 1292 (1925).

1,36 g rötlichgelbes, dickes Öl, das im Molekularkolben grob in 2 Fraktionen zerlegt wurde. Bei 0,01 mm destillierten bis zu einer Badtemperatur von 165° 0,85 g fast farbloses, dickes Öl. Bei 165—225° (Hauptmenge bei 185—205°) destillierten 0,41 g gelblicher, dicker Syrup.

a) Isolierung von 1-Methyl-6,7-dimethoxy-isochinolin (XVII).

Die 0,85 g tiefer siedenden Anteile wurden in 4 cm³ absolutem Äther gelöst und mit ätherischer HCl-Lösung versetzt. Das amorph ausfallende Hydrochlorid lieferte aus Alkohol-Äther 0,36 g sternförmig gruppierte, farblose Nadeln vom Smp. 249—250°, deren alkoholische Lösung merklich fluoreszierte. Das Hydrochlorid liess sich im Hochvakuum bei 100—120° unzersetzt sublimieren. Die in üblicher Weise daraus bereitete freie Base krystallisierte aus Äther-Petroläther in farblosen Prismen vom Smp. 106—107°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 90—100° sublimiert.

3,732 mg Subst. gaben 9,670 mg CO_2 und 2,165 mg H_2O (E.T.H.)

$C_{12}H_{13}O_2N$ (203,23) Ber. C 70,91 H 6,45%
Gef. „ 70,71 „ 6,49%

Synthetisches 1-Methyl-6,7-dimethoxy-isochinolin[1]) sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich. Das Pikrat der aus Emetin bereiteten Base krystallisierte aus Alkohol in wolligen Nädelchen vom Smp. 266—267° in Übereinstimmung mit Literaturangaben[1]).

b) Isolierung von Emetamin (XVIII).

Die 0,41 g höher siedenden Anteile wurden in 20 cm³ Äther gelöst und zunächst durch erschöpfendes Ausschütteln mit verdünnter HCl in basische und neutrale Anteile zerlegt; die letzteren wogen nur 12 mg und wurden verworfen. Die aus den salzsauren Auszügen regenerierten Basen wurden zur Entfernung von acetylierbaren Anteilen in ätherischer Lösung mit 0,2 cm³ Essigsäure-anhydrid und 2 cm³ 20-proz. Kalilauge einige Minuten geschüttelt und anschliessend wieder in basische (0,37 g) und neutrale (13 mg) Anteile zerlegt. Die 0,37 g Base wurden in 3 cm³ absolutem Äther gelöst und unter Reiben langsam mit ätherischer Pikrinsäure versetzt, bis keine weitere Fällung mehr entstand. Das als gelbes Krystallpulver ausfallende Pikrat wog nach dem Waschen mit Äther und Trocknen 0,39 g. Die Mutterlauge lieferte durch Einengen noch eine kleine Menge. Zweimaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther gab kurze, gelbe Prismen oder rechteckige Plättchen vom Smp. 149—151°. Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum bei 120° getrocknet, worauf das Monohydrat vorlag.

4,008 mg Subst. gaben 7,561 mg CO_2 und 1,603 mg H_2O (E.T.H.)
2,550 mg Subst. gaben 0,270 cm³ N_2 (23°; 726 mm) (E.T.H.)
48,5 mg Subst. verloren bei 110° im Hochvakuum 0,85 mg (E.T.H.)
4,437 mg Subst. verbrauchten 5,391 cm³ 0,02-n. $Na_2S_2O_3$ (*Zeisel*) (E.T.H.)

$C_{41}H_{42}O_{18}N_8 \cdot H_2O$ (952,83)
Ber. C 51,65 H 4,66 N 11,75 —OCH_3 13,01 H_2O 1,89%
Gef. „ 51,48 „ 4,48 „ 11,67 „ 12,56 „ 1,75%

Brindley und *Pyman*[2]) fanden für Emetaminpikrat den Smp. 147°, doch analysierten sie dieses Salz nicht.

Zur Bereitung von freiem Emetamin (XVIII) wurden 0,1 g Pikrat in 2-n. Salzsäure gelöst und erschöpfend mit Äther ausgeschüttelt. Die saure Lösung lieferte nach Zusatz von Pottasche und Ausschütteln mit Äther 46 mg rohes Emetamin, das aus Äther-Petroläther in farblosen, wolligen Nadeln vom Smp. 135—137° krystallisierte. Aus Aceton-Äther wurden Nadeln vom Smp. 153—155° erhalten. Die beiden Formen waren ineinander umwandelbar. Ein gleiches Verhalten beobachteten *Brindley* und *Pyman*[2]) bei natürlichem Emetamin, für das sie als Smp. 138—139° bzw. 153—154° fanden. Die tiefer

[1]) *E. Späth, N. Polgar,* M. **51**, 190 (1929).
[2]) *W. H. Brindley, F. L. Pyman,* Soc. **1927**, 1067.

schmelzende Form enthält nach ihren Befunden ½ Mol Krystalläther, der beim Trocknen im Hochvakuum entweicht, wobei jedoch der Schmelzpunkt nur um wenige Grade erhöht wird.

Zur Analyse wurde das lufttrockene Material im Hochvakuum bei 50° getrocknet, wobei es 7,1% an Gewicht verlor (für ½ Mol Äther ber. 7,2%).

3,793 mg Subst. gaben 10,138 mg CO_2 und 2,613 mg H_2O (E.T.H.)
4,550 mg Subst. gaben 0,267 cm³ N_2 (24°; 726 mm)
2,998 mg Subst. verbrauchten 7,299 cm³ 0,02-n. $Na_2S_2O_3$ (*Zeisel*)

$C_{29}H_{36}O_4N_2$ (476,59) Ber. C 73,10 H 7,62 N 5,88 —OCH_3 26,05%
Gef. „ 72,94 „ 7,71 „ 6,44 „ 25,18%

Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{20} = +11{,}1°$ (c = 1,981 in absolutem Alkohol). *Pyman*[1]) sowie *Brindley* und *Pyman*[2]) fanden für natürliches Emetamin $[\alpha]_D = +12{,}3°$ bzw. 13,6° (absoluter Alkohol).

Die nicht mehr krystallisierenden Mutterlaugen des rohen Pikrats wurden wie oben zerlegt und das freie Basengemisch ins Oxalat, Pikrolonat und Reineckat übergeführt, jedoch krystallisierte keines dieser Salze.

In einem 2. Ansatz wurden aus 4,5 g Emetin in gleicher Weise 3,7 g rohes Dehydrierungsprodukt erhalten, das zunächst durch Destillation im Hochvakuum im Molekularkolben in 2 Fraktionen getrennt wurde. Bis zu einer Badtemperatur von 200° destillierten 1,7 g ölige Anteile, von 200—250° 1,8 g dicker Syrup (Fraktion c). Die bis 200° siedenden Anteile wurden nochmals destilliert und gaben 0,71 g Fraktion a) bis 120° (Badtemperatur), sowie 0,97 g Fraktion b) bei 120—200° (Badtemperatur). Aus Fraktion a) liessen sich über das Hydrochlorid 0,24 g 1-Methyl-6,7-dimethoxy-isochinolin (XVII) gewinnen. 0,25 g der Fraktion b) wurden über 8 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) nach der Durchlaufmethode chromatographisch getrennt und die einzelnen Eluate abwechslungsweise ins Hydrochlorid, Pikrat, Oxalat und Pikrolonat übergeführt. Es konnten aber nur das Hydrochlorid und das Pikrat des 1-Methyl-6,7-dimethoxy-isochinolins (XVII) krystallisiert erhalten werden. Ungefähr 40% der Fraktion b) liessen sich auf diese Weise in krystallisierte Salze dieser Base überführen. Die 1,8 g Fraktion c) lieferten durch direkte Krystallisation aus Äther-Petroläther (Animpfen) 0,36 g Emetamin (XVIII). Die Mutterlaugen wurden über Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei sich vorwiegend aus den mit Benzol-Äther (19 : 1) eluierbaren Anteilen über das Pikrat noch weitere Mengen Emetamin isolieren liessen. Die anderen Fraktionen sowie die Mutterlaugen lieferten mit Pikrinsäure, Pikrolonsäure, Salzsäure und Oxalsäure keine krystallisierten Salze. Total wurden bei diesem Versuch 0,64 g 1-Methyl-6,7-dimethoxy-isochinolin (XVII) sowie 1,1 g reines Emetamin (XVIII) gewonnen.

Die Mikroanalysen wurden teils bei Herrn Dr. *A. Schoeller*, Berlin (Sch.), teils im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich (E.T.H.) (Leitung *H. Gubser*) ausgeführt.

[1]) *F. L. Pyman*, Soc. **111**, 419 (1917).
[2]) *W. H. Brindley, F. L. Pyman*, Soc. **1927**, 1067.

Curriculum vitae.

Am 13. Oktober 1913 wurde ich, Albert Ahl, als Sohn des Albert Ahl und der Helena, geb. Schilling, in meiner Heimatstadt Winterthur geboren. Ich besuchte daselbst die Primar- und Sekundarschule, und absolvierte anschliessend eine dreijährige Lehre als Mechaniker in der Metallarbeiterschule Winterthur. Im Herbst 1934 legte ich mit Erfolg die Aufnahmeprüfung an der Eidg. Techn. Hochschule in Zürich ab, auf welche ich mich am Institut Minerva in Zürich vorbereitet hatte.

An der E. T. H. begann ich meine Studien an der Abteilung X Naturwissenschaften (chemische Richtung). Nach einjährigem Unterbruch (Militärdienst 1936) bestand ich im Herbst 1939 das Diplom als Naturwissenschafter. Nach wiederholtem einjährigem Militärdienst begann ich im Herbst 1940 unter der Leitung von Herrn Professor Dr. T. Reichstein meine Dissertation, die ich Ende Wintersemester 1942/43 abschloss.